

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-203974

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月4日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/22	A E D A B X	A 6 1 K 31/22 A E D A B X
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30 B
A 6 1 K 35/80	A D N	A 6 1 K 35/80 A D N Z
C 1 2 N 9/99		C 1 2 N 9/99
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 5 頁)		

(21) 出願番号	特願平9-14334	(71) 出願人	593127832 株式会社海藻資源研究所 愛媛県伊予市森728番地
(22) 出願日	平成9年(1997) 1月28日	(72) 発明者	美藤 望 愛媛県伊予市森728番地 株式会社海藻資源研究所内
		(72) 発明者	川久保 明宏 愛媛県伊予市森728番地 株式会社海藻資源研究所内
		(72) 発明者	二宮 正順 愛媛県伊予市森728番地 株式会社海藻資源研究所内
		(74) 代理人	弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 腓リパーゼ活性阻害剤、機能性食品及び食品添加物

(57) 【要約】

【解決手段】 カウレルペニンを有効成分とする腓リパーゼ活性阻害剤、カウレルペニンを含有する機能性食品、およびカウレルペニンを含有する食品添加物。

【効果】 カウレルペニンは優れた腓リパーゼ活性阻害作用を有するため、カウレルペニンを有効成分とする腓リパーゼ活性阻害剤、カウレルペニンを含有する機能性食品または食品添加物を摂取することにより、食品中の脂肪の腸管からの吸収を遅延させ、コレステロールの吸収をも遅延させることから、成人病、特に高脂血症の発症を抑制し、動脈硬化を予防及び治療することができる。またカウレルペニンは、海藻から抽出操作及び簡単な精製により大量に得られるため、安価に提供することが可能である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 カウレルペニンを有効成分とする腓リパーゼ活性阻害剤。

【請求項2】 カウレルペニンを含有する機能性食品。

【請求項3】 カウレルペニンを含有する食品添加物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、腓リパーゼ活性阻害剤、機能性食品及び食品添加物に関わる。より詳細には、カウレルペニンを有効成分とする腓リパーゼ活性阻害剤、カウレルペニンを含有する機能性食品及び食品添加物に関する。

【0002】

【従来の技術】一般に高脂血症は、血液中のコレステロールや脂肪の濃度が上昇する病態であり、動脈硬化の原因になると言われている。また動脈硬化は、動脈壁の内膜に主としてコレステロールエステルが蓄積する疾患であるが、この蓄積には血液中のコレステロールばかりではなく、脂肪も重要な関連を持っている。すなわち、食品中の脂肪やコレステロールは腸管からの吸収過程で、カイロミクロンというリポタンパク質の中に取り込まれ、腸管からリンパ管を通じて血液中に入り、各組織へと運搬される。続いて該リポタンパク質の中に取り込まれた脂肪やコレステロールが各組織へ移行する段階では、その移行順序が厳然として存在している。すなわち、まず脂肪がカイロミクロンからはずされた後、コレステロールがはずされて組織へ移行するのであって、その逆は起こり得ない。

【0003】ところで、同量のコレステロール及び脂肪を含む食品を摂取した場合、その腸管よりの吸収速度が血液中に出現するコレステロールや脂肪の濃度を大きく左右する。例えば、コレステロール及び脂肪が1時間以内に吸収された場合と、3時間かけて吸収された場合とを比較すると、血液中に出現するコレステロール及び脂肪の濃度は、3時間かけて吸収された場合において著しく低い値になり、長時間をかけることは高脂血症及び動脈硬化への危険性を低下させる有効な手段となり得るのである。すなわち、コレステロール及び脂肪の腸管からの吸収をできるだけ遅らせることが、高脂血症の改善、ひいては動脈硬化の予防につながるものである。

【0004】一方、食品中の脂肪は、そのままの形では腸管から吸収されない。まず、胆汁酸やリン脂質と共に小さな油滴（ミセル）を形成し、この油滴に対して消化酵素である腓リパーゼが働き、脂肪酸と $\beta$ -モノグリセリドあるいはグリセロールとなって吸収される。小腸内で、これらはトリグリセライドに再合成され、カイロミクロン中に取り込まれて、リンパ管を通じて血液中へ運搬される。そこで、腓リパーゼによる脂肪の分解過程を抑制すれば、脂肪の分解が遅れ、腸管からの吸収を抑制させることが出来ると考えられる。

【0005】しかしながら、こうした消化酵素である腓リパーゼによる脂肪の分解過程において腓リパーゼの活性を抑制する好適な機能性物質は未だ見出されていないのが現状である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明の目的は、腓リパーゼの活性を阻害する作用を有し、成人病、特に高脂血症の発症を抑え動脈硬化の予防および治療に有用な、薬剤、機能性食品及び食品添加物を簡単にかつ安価に提供することにある。

【0007】

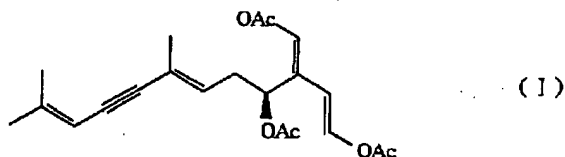
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の目的を達成するため種々研究を重ねた結果、カウレルペニンが高い腓リパーゼ活性阻害作用を有することを見出し、またカウレルペニンが緑藻類（イチイヅタ）等の海藻から抽出操作により簡単に得られることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は、（1）カウレルペニンを有効成分とする腓リパーゼ活性阻害剤、（2）カウレルペニンを含有する機能性食品、（3）カウレルペニンを含有する食品添加物、に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明の腓リパーゼ活性阻害剤は次式（I）

【0009】

【化1】



【0010】で表されるカウレルペニンを有効成分として含有する。カウレルペニンは、海藻、特に緑藻類（例えば *Caulerpa taxifolia*、*Caulerpa flexilis*、*Caulerpa brachypus*、*Caulerpa prolifera*、*Caulerpa racemosa*）等に含まれている。とりわけ *Caulerpa taxifolia* はその乾燥藻体重量の約1%と大量にカウレルペニンを含んでおり、また成長力が非常に旺盛でヨーロッパ等では海底一面に生育している場所もある。

【0011】本発明においては、カウレルペニンの抽出方法は特に限定されず、自体既知の方法が用いられる。例えば、上記の海藻を凍結乾燥や公知の乾燥法を用いるほか、未処理のまま適当に裁断し、適当な溶媒で抽出することによって得ることができる。

【0012】抽出に用いる溶媒は特に限定されず、例えば、アルコール類、アセトンなど水に可溶な有機溶媒のほか、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、エーテル、ケトン、エステル等が使用できるが、抽出後の安全性の観点から、アルコール類が好適に使用される。

【0013】以上のようにして得られたカウレルペニン含有する抽出液は、必要に応じて凍結乾燥法等の公知

の方法により乾燥して粉末状にした固体物質とすることもできる。

【0014】上記のようにして得られたカウレルペニンを本発明の腓リパーゼ活性阻害剤として用いる場合、医薬上許容される添加剤（例えば担体、賦形剤、希釈剤、結合剤、滑沢剤、可溶化剤、安定化剤、保存剤等）などを適宜配合し、公知の方法を用いて粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤等の投与に適した態様で製剤化し、経口的または非経口的に投与することができる。

【0015】上記製剤中にはカウレルペニンの有効量が配合される。投与量は、投与ルート、症状、患者の体重あるいは年齢等によって異なるが、例えば成人患者に経口投与する場合は、1日当たり、カウレルペニンに換算して1～100mg/kg、好ましくは20～50mg/kgを、1日1～数回に分けて投与するのが望ましい。

【0016】また、上記のようにして得られたカウレルペニンを含有する海藻の溶媒抽出液は、単独で、又は適当な配合物と混合して機能性食品や食品添加物として用いることができる。適当な配合物としては、例えば、ビタミン類、ミネラル、甘味料、着色料、香料、安定化剤、保存剤等の食品衛生上許容される配合物を使用すればよく、カウレルペニンを含有する海藻の溶媒抽出液にこれらの配合物を適宜添加して混合し、常法により錠剤（タブレット）状、顆粒状、粒状、粉末状、カプセル状、液状、クリーム状、清涼飲料等の、食品又は食品添加物に適した態様にするすることができる。上記の機能性食品または食品添加物中には、カウレルペニンを含有する海藻の溶媒抽出液が0.1～100重量%程度、好ましくは1～50重量%程度の濃度で含有される。

【0017】上記食品添加物は、例えば、ソーセージ、ハム等の食肉加工品、かまぼこ、ちくわ等の水産加工品、バター、チーズ等の乳製品、ケーキ、ビスケット等の菓子、味噌等の米加工品、パン等の小麦二次製品、麺類、大豆加工品、飲料、調味料などの種々の食品に添加できる。

【0018】このようにして得られた、カウレルペニンを有効成分とする腓リパーゼ活性阻害剤、カウレルペニンを含有する機能性食品および食品添加物は腓リパーゼの活性を抑制・阻害する作用を有する。従ってこれらを摂取することにより、腓リパーゼ活性が抑制ないし阻害されて、食物として摂取された脂肪の腸管における体内（血液）への吸収が抑制ないし遅延され、その結果血液

中の脂肪の濃度の上昇が抑制されるため、成人病、特に高脂血症、さらには動脈硬化を予防および治療することができる。

【0019】

【実施例】以下、実施例および試験例を示して本発明について詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0020】実施例1

#### カウレルペニンの抽出方法

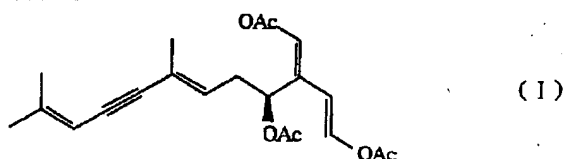
*Caulerpa taxifolia* 凍結乾燥後粉末に10倍量のメタノールを加え、室温で5時間振盪後、濾過し、濾液を減圧乾固した。次いで濃縮した抽出物をヘキサンで膨潤したシリカゲル（Merk社製Silica-gel 60 70-230 mesh）を詰めたカラムに載せ、ヘキサン、ヘキサン：酢酸エチル＝9：1を用いて順次洗い出し、ヘキサン：酢酸エチル＝8：2で溶出された画分を採取し減圧乾固した。この画分をシリカゲルカラム（YMC Silica-061, D20・250mm）を用いてHPLCでヘキサン：酢酸エチル＝2：1で溶出した。25分に現れるピークを採取し、減圧乾固することにより所望のカウレルペニンを得た。

【0021】上記抽出方法により得られたカウレルペニンの組成式は $C_{21}H_{26}O_6$ であり、その構造は次式

(1)に示すものであった。

【0022】

【化2】



【0023】以下の試験例においては、特に断らない限り上記抽出方法により得られたカウレルペニンを用いて行った。

【0024】試験例1

カウレルペニンの腓リパーゼ活性阻害作用の確認試験  
食品中の脂肪が胆汁酸やリン脂質と共に形成した油滴（ミセル）に対して消化酵素である腓リパーゼが働くことから、該油滴成分に相当する基質溶液として、トリオレインを主成分とする表1に示す成分組成からなる溶液を超音波処理することで所望の基質溶液を調製した。

【0025】

【表1】

## 基質溶液組成

	含量
トリオレイン	80 mg
アラビアゴム	45 mg
タウロコール酸ナトリウム	5 mg
緩衝液 <sup>(1)</sup>	9 ml

<sup>(1)</sup> 緩衝液としては0.1M TES (0.1M NaClを含有、pH7.0)を用いた。

【0026】得られた基質溶液100 $\mu$ lに、腓リパーゼ150ngを含有する酵素溶液50 $\mu$ l、カウレルベニンDMSO溶液またはブランクとしてDMSOを50 $\mu$ lずつ混合し、37℃、30分間反応させた後、遊離する脂肪酸を定量し腓リパーゼ活性を測定した。この際、カウレルベニン含有量を変化させた場合の腓リパーゼ活性について測定した。得られた結果を図1に示す。図1から、カウレルベニンは腓リパーゼ活性阻害作用を有することが明らかとなった。

## 【0027】試験例2

## カウレルベニンの脂肪吸収阻害作用試験

カウレルベニンを15mg/ml濃度になるようにコーンオイルに溶解し、超音波処理を行い試料溶液を得た。食品中の脂肪が胆汁酸やリン脂質と共に形成した油滴(ミセル)に対して消化酵素である腓リパーゼが働き、脂肪が分解吸収されることから、該油滴成分に相当する基質溶液として、コーンオイルを主成分とする表2に示す成分組成からなる溶液を超音波処理することで所望の脂質溶液を調製した。

## 【0028】

## 【表2】

## 脂質溶液組成

	含量
コーンオイル	6 ml
コレステロールオリエート	2 g
コール酸	80 mg
蒸留水	6 ml

【0029】6週齢のWistar系雄性ラットに上記脂質溶液1mlを投与直後、対照群のラットには1mlのコーンオイルを投与し、試料群のラットには等容量の試料溶液を非麻酔下に経口投与した。ブランクまたは試料溶液投与から一定時間毎に、非麻酔下に尾静脈より採血し、血液中の血漿トリグリセライド値の測定をすることにより脂肪の腸管吸収抑制効果を調べた。得られた脂肪吸収抑制効果についての結果を図2に示す。カウレルベニン含有する試料溶液を投与した場合には、コーンオイル負荷による血漿トリグリセライド値の上昇が抑制されている。この結果から、本発明のカウレルベニンが有意に脂肪吸収を抑制することが明らかになった。

## 【0030】

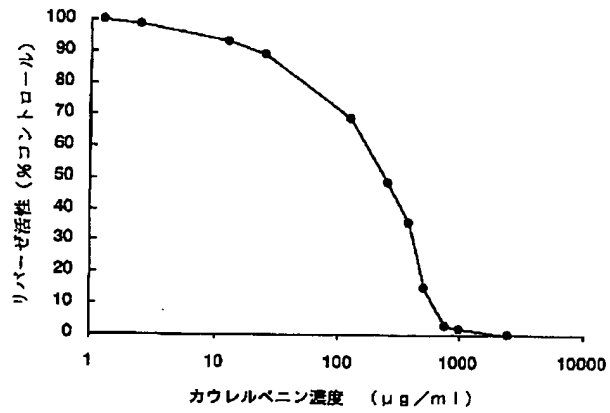
【発明の効果】カウレルベニンは、高い腓リパーゼ活性阻害作用を有し、しかも抽出操作により海藻から簡単に多量に得ることができ、さらに、安価に提供できる。従って、本発明のカウレルベニンを有効成分とする腓リパーゼ活性阻害剤、カウレルベニン含有する機能性食品、またはカウレルベニン含有する食品添加物を摂取することにより、食品中の脂肪の腸管からの吸収を遅延させ、さらにその効果によってコレステロールの吸収をも遅延させることから、成人病、特に高脂血症の発症を抑え、動脈硬化の予防および治療に有利に用いることができる。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】 カウレルベニンの腓リパーゼ阻害活性を測定した結果を示す図である。

【図2】 コーンオイル負荷時の血漿トリグリセライド値に及ぼすカウレルベニンの影響を示す図である。

【図1】



【図2】

